

按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

10/518118

(43) 国际公布日:

2003年12月24日(24.12.2003)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 03/106467 A1

(51) 国际分类号: C07F 9/00, B01J 31/36

(21) 国际申请号: PCT/CN03/00156

(22) 国际申请日: 2003年2月27日(27.02.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 02133305.X 2002年6月18日(18.06.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院成都有机化学研究所(CHENGDU INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国四川省成都市人民南路四段9号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 龚流柱(GONG, Liuzhu) [CN/CN]; 罗泊斌(LUO, Zhibin) [CN/CN]; 刘全忠(LIU, Quanzhong) [CN/CN]; 恽爱巧(MI, Aiqiao) [CN/CN]; 蒋耀忠(JIANG, Yaozhong) [CN/CN]; 中国四川省成都市人民南路四段9号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 北京律诚同业知识产权代理有限公司(LECOMÉ INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.);

中国北京市海淀区知春路23号量子银座306室, Beijing 100083 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

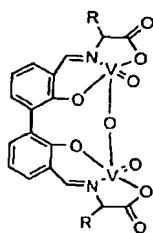
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: CHIRAL CATALYST, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND ITS USE IN THE OXIDATIVE COUPLING OF NAPHTHOLS

(54) 发明名称: 用于氧化偶联萘酚的手性催化剂及其制备方法及应用



(II)

(57) Abstract: The present invention concerns a chiral catalyst that can be used in the oxidative coupling of naphthol, characterized in that the said chiral catalyst is a complex between vanadium and a Schiff base which is formed by a chiral amino acid and a formyl-biphenyldiol, wherein the chirality is induced by the chiral amino acid. The complex has following structure [I]: wherein R is selected from the group consisting of benzyl, isopropyl, isobutyl and tert-butyl; and the amino acid has R or S configuration. When the chiral catalyst of the present invention is used in the catalytically oxidative couplings of naphthols or their derivatives, optically highly pure binaphthylidiols or their derivatives can be obtained.

[见续页]

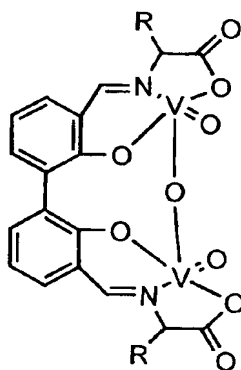
BEST AVAILABLE COPY

WO 03/106467 A1



## (57) 摘要

本发明是一种用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，其特征在于该手性催化剂是手性氨基酸与甲酰基联苯二酚形成的席夫碱与金属钒的络合物，其轴手性是由手性氨基酸诱导生成，其结构式如下：



其中 R 为苄基、异丙基、异丁基和叔丁基；氨基酸的构型是 *R* 或 *S*；该手性催化剂在催化氧化偶联萘酚及其衍生物时能得到高光学纯度的联二萘酚及其衍生物。

## 用于氧化偶联萘酚的手性催化剂及其制备方法及应用

### 技术领域

本发明属于有机化学不对称催化领域，具体涉及一种用于氧化偶联萘酚的手性催化剂。

本发明还涉及该催化剂的制备方法。

本发明还涉及该催化剂在制备联二萘酚及其衍生物中的应用。

### 背景技术

光学活性的联二萘酚具有轴手性，一直以来都是有机化学家研究的热点，不仅仅因为它是许多重要的天然产物的组成单元 (*Tetrahedron* **1995**, 51, 9353; *Tetrahedron* **2000**, 56, 2325)，还因为它及其衍生物作为手性配体和手性辅剂广泛地应用于不对称合成中，并显示了很高的立体控制能力 (*Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1994**)。正因为这些分子具有如此多的重要用途，激起了人们对大规模制备光学纯联二萘酚的兴趣。获得光学纯的联二萘酚主要有以下方法：

#### 1. 拆分方法

先用非手性催化剂将萘酚氧化偶联为消旋的联二萘酚，再用包结拆分或化学拆分方法得到光学纯的联二萘酚，拆分方法是得到这类化合物的有效也是最主要的方法。但是拆分一般需要等当量的拆分试剂，拆分试剂一般都比较昂贵，并且，拆分只能得到最多 50% 的收率，拆分剂的回收也是一个问题，这些缺点限制了其实际应用 [*Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 7397; *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 3607; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 355; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4988; *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 2123; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 35, 7991]。

#### 2. 非氧化偶联合成的方法

金属催化的偶联反应也可以用来合成光学纯的联二萘酚衍生物，Tamio Hayashi 以 Ni 催化剂偶联格氏试剂与溴苯反应合成联二萘酚衍生物 [*J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153]，其光学纯度最高可达 95%。但该反应

所用的配体比较昂贵，并且其偶联产物范围受到一定的限制。1992 年 Tomioka 用亲核取代反应也合成了类似化合物 [*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732]。其他用 Suzuki 反应、Heck 反应也能用来合成具有手性轴的联二萘酚衍生物， [*Chem. Commun.*, **2000**, 1723; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051]。这类反应有一个共同特点，产物范围受到很大的限制，所用的配体不易合成，价格昂贵且难以大量制备，在催化反应放大时难以保证光学纯度。

### 3. 氧化偶联反应

氧化偶联反应是在催化量的手性催化剂催化下，以氧气为氧化剂，将非光学活性的萘酚直接氧化偶联为具有光学活性的联二萘酚及其衍生物，由于此类反应只需要催化量的催化剂，其他的氧化剂和底物较易获得，合成的产物范围主要是具有非常重要功能的光学纯的联二萘酚及其衍生物，因此受到了广泛的重视。但配体的设计和合成一直是难点，目前做得较为成功的主要有以下方面的工作：用光活化的手性 Ru(II)-亚胺类络合物催化氧化偶联萘酚衍生物得到了 33~71% 对映体过量的联二萘酚衍生物 [*Synlett*, **2000**, *14*, 333]，该方法的光学纯度较低，难以直接使用；手性席夫碱的钒络合物催化这类反应，对 2-萘酚也只有最高 62% 的光学纯度 [*Chem. Commun.* **2001**, *3*, 869; *Org. Lett.* **2001**, *66*, 481]。

## 发明内容

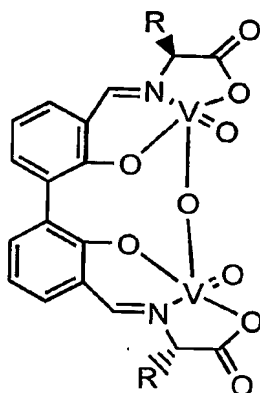
本发明的目的在于提供一种用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，可得到高光学纯度的联二萘酚及其衍生物。

本发明的另一目的在于提供用于氧化偶联萘酚的手性催化剂的制备方法。

本发明的再一目的在于提供用于氧化偶联萘酚的手性催化剂在制备联二萘酚及其衍生物中的应用。

本发明的目的是通过下述技术方案来实现的：

用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，其特征在于该手性催化剂是手性氨基酸与 3,3'-二甲酰基联苯二酚或其衍生物形成的席夫碱与金属钒的络合物，其结构式如下：



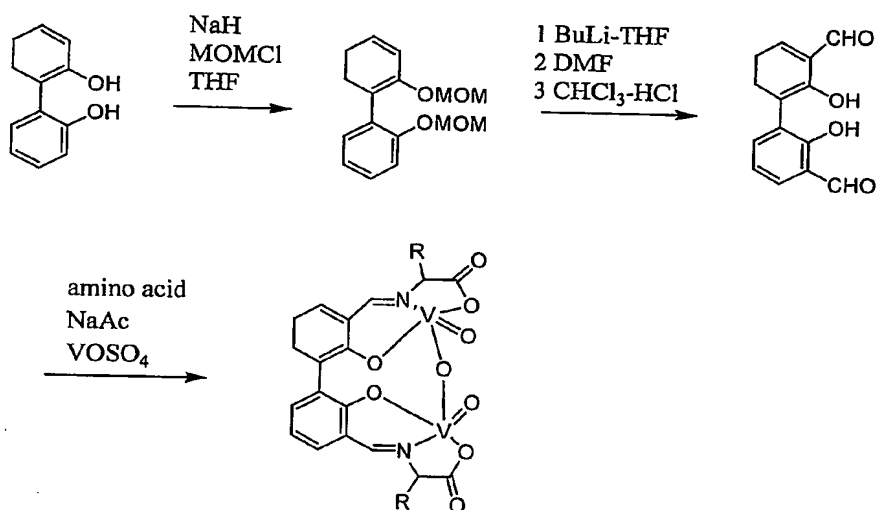
其中 R 选自苄基、苯基、异丙基、异丁基和叔丁基；氨基酸的构型是 *R* 或 *S*。

上述方案中，用于氧化偶联萘酚的手性催化剂的制备工艺为：将手性氨基酸和醋酸钠溶解于水中，在 40~60℃ 下搅拌 5~15 分钟，再将 3,3'-二甲酰基联苯二酚溶解于乙醇与四氢呋喃混合溶剂（体积比为 1:1）中并加入到反应混合物中，加热到 70~90℃ 搅拌 1~3 小时，加入浓度为 25% 的  $\text{VO}_2\text{SO}_4$  水溶液，让其自然冷却到室温，反应 1~3 小时即生成用于氧化偶联萘酚的手性催化剂；其中，手性氨基酸:NaAc:水:3,3'-二甲酰基联苯二酚:  $\text{VO}_2\text{SO}_4$  为 1.2:2.4:100~150:0.5:1.1（摩尔比），混合溶剂:3,3'-二甲酰基联苯二酚为 20~25:1（以重量计）。

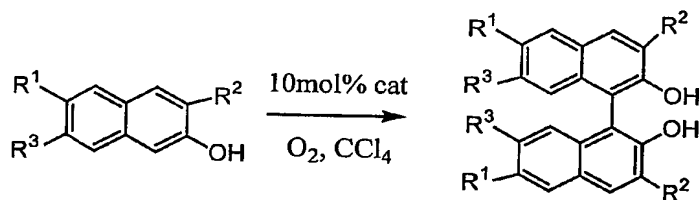
上述方案中，以萘酚或其衍生物为原料，以氧气为氧化剂，按 1~10mol% 的比例（以原料计）加入用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，进行氧化偶联反应，即生成高光学纯度的联二萘酚及其衍生物。

本发明改变了单纯用单一的手性中心控制反应的对映选择性，将手性氨基酸诱导生成的轴手性结合起来让这两者共同影响反应，从而将产物的光学纯度提高到 90~97%，这是目前为止所能达到的最好结果。

本发明用于氧化偶联萘酚及其衍生物的手性催化剂的制备路线如下所示：



该催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物，得到了高光学纯度的偶联产物，制备路线如下所示：



其中，原料有 2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k 共十一种，2a, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H; 2b, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OMe; 2c, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H; 2d, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OMe, R<sup>3</sup>=H; 2e, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OEt; 2f, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OBn, R<sup>3</sup>=H; 2g, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OBn; 2h, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=O<sup>n</sup>Bu; 2i, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 2j, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; 2k, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; 对应的产物也有 3a、3b、3c、3d、3e、3f、3g、3h、3i、3j、3k 共十一种，3a, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H; 3b, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OMe; 3c, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H; 3d, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OMe, R<sup>3</sup>=H; 3e, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OEt; 3f, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OBn, R<sup>3</sup>=H; 3g, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OBn; 3h, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=O<sup>n</sup>Bu; 3i, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 3j, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; 3k, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; 催化剂也有 1a、1b、1c、1d 四种，其中，1a: R=Bn, 1b: R=<sup>i</sup>Pr, 1c: R=<sup>i</sup>Bu, 1d: R=<sup>t</sup>Bu, 所用氨基酸为 S 构型。

反应在 0℃ 下进行，光学纯度由 HPLC 手性 Kromasil CHI-TBB column 或 Chiralpak AD column 测量。

反应结果如下表所示：

0℃下催化剂 1c 催化的 2-萘酚及其衍生物的不对称氧化偶联反应

编号	产物	时间 (天)	产率 (%)	e.e. (%)
1	3a	7	84	90
2	3b	7	95	95
3	3c	4	98	90
4	3d	6	trace	ND
5	3e	4	99	96
6	3f	6	trace	ND
7	3g	6	80	95
8	3h	4	99	94
9	3i	4	99	95
10	3j	4	99	94
11	3k	4	94	97
12	3a	8	85	90

注: 1. 表中 trace: 痕量, ND: 未检出, e.e. (%): 光学纯度

2. 由于产物 3d, 3f 未检出, 上述编号 1、2、3、5、7、8、9、10、11、12 所对应的产物分别由实施例九至实施例十八制备。

### 具体实施方式

下面通过对本发明较佳实施例的描述, 详细说明本发明。

#### 实施例一

##### 2,2'-二(甲氧基甲氧基)-1,1'-联苯的制备

在 250mL 三口瓶中加入氢化钠(含量约 50%) 3.5 克(约 72mmol), 氩气保护下加入无水 THF (60mL) 和无水 DMF (20mL), 降温至 0℃, 加入联苯二酚 5.6 克(30mmol)于 15mL THF 中的溶液, 在此温度下搅拌 10 分钟。慢慢加入氯甲基甲基醚 6mL (78mmol), 撤去冰浴, 室温下继续搅拌 8 小时, 在得到的乳白色浆状物中加入水 100mL 淬灭反应, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 有机相用盐水(60mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干得到黄色油状液体, 柱层析提纯(洗脱剂: 环己烷: 乙酸乙酯=5: 1)得到浅黄色油状液体 8 克, 收率: 97%。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 3.39 (s, 6H), 5.12 (s, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 6H)。该化合物的物理常数与文献一致。

#### 实施例二

##### 2,2'-二(甲氧基甲氧基)-3,3'-二甲酰基-1,1'-联苯的制备

在 500mL 三口圆底烧瓶中装入 7.5 克 (27.4mmol) 2,2'-二(甲氧基甲氧基)联苯, 氩气保护下加入 300mL 无水乙醚溶解, 搅拌下加入正丁基锂

80mmol (50mL, 1.6M solution in hexane), 继续在室温下搅拌 2 小时, 冰浴冷却至 0℃, 加入 DMF 20mL(260mmol)和 THF 20mL, 撤去冰浴, 室温下继续搅拌 4 小时。加入饱和氯化铵溶液 150mL 淬灭反应, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (100mL×3)萃取, 合并有机相, 相继用水 100mL 和盐水 100mL 各洗涤一次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干得到黄色油状物, 用石油醚: 乙酸乙酯 =3: 1 重结晶得到浅黄色晶体 3.925 克, 收率 47%。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 3.15(s, 6H), 4.81(s, 4H), 7.37(dd, J=0.9, 8.4Hz, 2H), 7.67(dd, J=1.8, 7.5Hz, 2H), 7.93(dd, J=1.8, 7.8Hz, 2H), 10.44(s, 2H)。该化合物的物理常数与文献一致。

### 实施例三

#### 3,3'-二甲酰基联苯二酚的制备

在 250mL 圆底烧瓶中直接混合 3,3'-二甲酰基-2,2'-二(甲氧基甲氧基)联苯 3.0 克(9mmol), 三氯甲烷 60mL, 6M 的盐酸 60mL 及乙醇 40mL, 70℃油浴下回流 14 小时。分液, 水相用二氯甲烷(80mL×2)萃取, 合并有机相, 用 5%的碳酸氢钠水溶液 50mL 洗涤一次, 再用水(80mL×2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到黄色晶体 2.18 克, 加入 25mL 乙酸乙酯 回流溶解, 慢慢滴入 50mL 石油醚重结晶, 得到黄色针状晶体 1.92 克, 重结晶后收率 87%。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.13(dd, 2H), 7.05-7.36(m, 5H), 9.96(s, 2H), 11.45(s, 2H); 该化合物的物理常数与文献一致。

### 实施例四

#### 手性催化剂的制备

在 25mL 的两口圆底烧瓶中装上回流冷凝管, 装入(S)-苯丙氨酸 (1.2 mmol), 无水醋酸钠(2.4 mmol) 及水(2mL), 氩气置换三次, 60℃下搅拌 5 min, 使之完全溶解, 加入 3,3'-二甲酰基联苯二酚(0.5 mmol) 于乙醇 (5 mL) 及 THF (5 mL)中的溶液。加热到 70℃再搅拌 3 小时, 停止加热, 向得到的席夫碱溶液中加入硫酸氧钒(1.1 mmol) 于 2 mL 水的溶液, 逐渐冷却到室温再搅拌 3 小时, 浓缩溶剂, 加入水 20 mL, 用二氯甲烷 50 mL 萃取, 有机相再用水 (3×25 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得所需的手性催化剂 1a。高分辨质谱分析: 683.0434 (M+H), C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>V<sub>2</sub> 理论值 (683.0439)。红外分析 (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>C=N</sub> (1685), ν<sub>C=O</sub> (1623), ν<sub>V=O</sub> (986)。

### 实施例五

#### 手性催化剂的制备

在 25mL 的两口圆底烧瓶中装上回流冷凝管, 装入(S) 构型的缬氨酸 (1.2 mmol), 无水醋酸钠 (2.4 mmol) 及水(2mL), 氩气置换三次, 40℃下搅拌 15 min, 使之完全溶解, 加入 3,3'-二甲酰基联苯二酚(0.5 mmol) 于乙



醇 (5 mL) 及 THF (5 mL) 中的溶液。加热到 70℃ 再搅拌 2 h, 停止加热, 向得到的席夫碱溶液中加入硫酸氧钒(1.1 mmol) 于 2 mL 水的溶液, 逐渐冷却到室温再搅拌 2 小时, 浓缩溶剂, 加入水 20 mL, 用二氯甲烷 50 mL 萃取, 有机相再用水 (3×25 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得所需的手性催化剂 1b。高分辨质谱分析: 587.0418 (M+H),  $C_{24}H_{25}N_2O_9V_2$  理论值 (587.0439)。红外分析:  $\nu_{C=N}$  (1687),  $\nu_{C=O}$  (1620),  $\nu_{V=O}$  (989)。

#### 实施例六

##### 手性催化剂的制备

在 25mL 的两口圆底烧瓶中装上回流冷凝管, 装入(S) 构型的异亮氨酸(1.2 mmol), 无水醋酸钠 (2.4 mmol) 及水(2mL), 氩气置换三次, 60 °C 下搅拌 10 min, 使之完全溶解, 加入 3,3'-二甲酰基联苯二酚(0.5 mmol) 于乙醇 (5 mL) 及 THF (5 mL) 中的溶液。加热到 90℃ 再搅拌 1.5 h, 停止加热, 向得到的席夫碱溶液中加入硫酸氧钒(1.1 mmol) 于 2 mL 水的溶液, 逐渐冷却到室温再搅拌 3 小时, 浓缩溶剂, 加入水 20 mL, 用二氯甲烷 50 mL 萃取, 有机相再用水 (3×25 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得所需的手性催化剂 1c。高分辨质谱分析: 615.0728 (M+H),  $C_{26}H_{29}N_2O_9V_2$  理论值 (615.0752)。红外分析:  $\nu_{C=N}$  (1696),  $\nu_{C=O}$  (1618),  $\nu_{V=O}$  (992)。

#### 实施例七

##### 手性催化剂的制备

在 25mL 的两口圆底烧瓶中装上回流冷凝管, 装入(S) 构型的新亮氨酸(1.2 mmol), 无水醋酸钠 (2.4 mmol) 及水(2.5mL), 氩气置换三次, 60 °C 下搅拌 10 min, 使之完全溶解, 加入 3,3'-二甲酰基联苯二酚(0.5 mmol) 于乙醇 (6 mL) 及 THF (6 mL) 中的溶液。加热到 90℃ 再搅拌 1.5 h, 停止加热, 向得到的席夫碱溶液中加入硫酸氧钒(1.1 mmol) 于 2 mL 水的溶液, 逐渐冷却到室温再搅拌 3 小时, 浓缩溶剂, 加入水 20 mL, 用二氯甲烷 50 mL 萃取, 有机相再用水 (3×25 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得所需的手性催化剂 1d。高分辨质谱分析: 615.0635 (M+H),  $C_{26}H_{29}N_2O_9V_2$  理论值 (615/0752)。红外分析:  $\nu_{C=N}$  (1683),  $\nu_{C=O}$  (1615),  $\nu_{V=O}$  (994)。

#### 实施例八

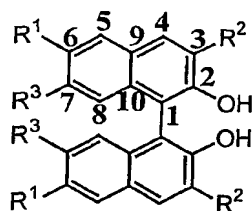
##### 手性催化剂的制备

在 25mL 的两口圆底烧瓶中装上回流冷凝管, 装入(R)-苯丙氨酸 (1.2 mmol), 无水醋酸钠 (2.4 mmol) 及水(2mL), 氩气置换三次, 60 °C 下搅拌 5 min, 使之完全溶解, 加入 3,3'-二甲酰基联苯二酚(0.5 mmol) 于乙醇 (5 mL) 及 THF (5 mL) 中的溶液。加热到 70℃ 再搅拌 3 h, 停止加热, 向得

到的席夫碱溶液中加入硫酸氧钒(1.1 mmol) 于 2 mL 水的溶液, 逐渐冷却到室温再搅拌 3 小时, 浓缩溶剂, 加入水 20 mL, 用二氯甲烷 50 mL 萃取, 有机相再用水 (3×25 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得手性催化剂。

#### 实施例九

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应



3a, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H

3b, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OMe

3c, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H

3e, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OEt

3g, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OBn

3h, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=O<sup>n</sup>Bu

3i, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

3j, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>

3k, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (12.2 mg, 0.02 mmol), 加入无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 2-萘酚 (29 mg, 0.2 mmol)于无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)中的溶液。反应混合物在 0℃下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 (*R*)-BINOL **3a**, 收率 84%, 核磁分析 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.98 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2×HC (4)), 7.90 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, 2×HC (5)), 7.38 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2×HC (8)), 7.41-7.27 (m, 4H, 2×HC (6), 2×HC (7)), 7.16 (d, *J*=8.4Hz, 2H, 2×HC (3)), 5.09 (s, 2H, 2×OH). 光学纯度 90% 构型为 *R* (Kromasil CHI-TBB column, Hexane/ propan-2-ol=90: 10; flow rate 1 mL/ min; *S*-isomer, *t<sub>R</sub>* 7.78 min and *R*-isomer, *t<sub>R</sub>* 8.79 min)。

#### 实施例十

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-甲氧基 2-萘酚 **2b** (35 mg, 0.2 mmol)于无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)中的溶液。反应混合物在 0℃下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3b**, 收率 95%, 比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -104.68°, 核磁分析 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.88 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2×HC (5)), 7.79(d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2×HC (4)), 7.22 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, 2×HC (3)), 7.03 (dd, *J*=9.0 Hz, 2.4 Hz, 2H, 2×HC (6)), 6.49 (d, *J*=2.4 Hz, 2H, 2×HC (8)), 5.08 (s, 2H, 2×OH), 3.59 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>). 光学纯度 95% ,

构型为 *R* (Kromasil CHI-TBB column, Hexane/ propan-2-ol= 80: 20; flow rate 1 mL/ min; *S*-isomer,  $t_R$  4.95 min and *R*-isomer,  $t_R$  5.32 min)。

#### 实施例十一

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 6-溴-2-萘酚 **2c** (44 mg, 0.2 mmol) 于无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 中的溶液。反应混合物在 0 °C 下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3c**, 收率 99%, 比旋光度  $[\alpha] = -33.74^\circ$ , 核磁分析  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 8.06 (d,  $J=1.8$  Hz, 2H, 2 $\times$ HC (4)), 7.89(d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 $\times$ HC (5)), 7.37 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H, 2 $\times$ HC (8)), 7.36 (dd,  $J=9.0$  Hz, 1.8Hz, 2H, 2 $\times$ HC (7)), 6.96 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 $\times$ HC (3)), 5.08 (s, 2H, 2 $\times$ OH). 光学纯度 90%, 构型为 *R* (Kromasil CHI-TBB column, Hexane/ propan-2-ol= 80: 20; flow rate 1 mL/ min; *S*-isomer,  $t_R$  6.68 min and *R*-isomer,  $t_R$  7.51 min)。

#### 实施例十二

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-乙氧基 2-萘酚 **2e** (38 mg, 0.2 mmol) 于无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 中的溶液。反应混合物在 0 °C 下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3e**, 收率 99%, 比旋光度  $[\alpha] = -154^\circ$ , 核磁分析  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.87 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2  $\times$  HC (5)), 7.78(d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2  $\times$  HC (4)), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2  $\times$  HC (3)), 7.03 (dd,  $J=9.0$  Hz, 2.4Hz, 2H, 2  $\times$  HC (6)), 6.49 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H, 2  $\times$  HC (8)), 5.06 (s, 2H, 2  $\times$  OH), 3.78 (m, 4H, 4  $\times$   $\text{OCH}_2$ ), 1.28 (t, 6H, 6  $\times$   $\text{CH}_3$ ). 光学纯度 96%。

#### 实施例十三

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-苄氧基 2-萘酚 **2g** (50mg, 0.2 mmol) 于无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 中的溶液。反应混合物在 0 °C 下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3g**, 收率 80%, 比旋光度  $[\alpha] = -157.42^\circ$ , 核磁分析  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.89 (d,

$J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (5)), 7.80(d,  $J=8.7$  Hz, 2H, 2 × HC (4)), 7.24 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (3)), 7.10-7.22 (m, 12H, 2 × HC (6), 10 × PhH), 6.50 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H, 2 × HC (8)), 5.01 (s, 2H, 2 × OH), 4.73.4.84 (m, 4H, 4 × OCH<sub>2</sub>). 光学纯度 95%。

#### 实施例十四

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1mg, 0.01 mmol), 加入无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-正丁氧基 2-萘酚 **2h** (43 mg, 0.2 mmol)于无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)中的溶液。反应混合物在 0 °C 下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3h**, 收率 99%, 比旋光度 $[\alpha] = -168.38^\circ$ , 核磁分析 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.87 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (5)), 7.78(d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (4)), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (3)), 7.03 (dd,  $J=9.0$  Hz, 3.0Hz, 2H, 2 × HC (6)), 6.49 (s, 2H, 2 × HC (8)), 5.08 (s, 2H, 2 × OH), 3.68 (m, 4H, 4 × OCH<sub>2</sub>), 1.58-1.67 (m, 4H, 4 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.28-1.40 (m, 4H, 4 × CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.85-0.89 (t, 6H, 6 × CH<sub>3</sub>). 光学纯度 94%。

#### 实施例十五

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-烯丙氧基 2-萘酚 **2i** (40 mg, 0.2 mmol)于无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)中的溶液。反应混合物在 0 °C 下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3i**, 收率 99%, 比旋光度 $[\alpha] = -186.51^\circ$ , 核磁分析 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.87 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (5)), 7.78(d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (4)), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2 × HC (3)), 7.03 (dd,  $J=9.0$  Hz, 3.0Hz, 2H, 2 × HC (6)), 6.49 (s, 2H, 2 × HC (8)), 5.08 (s, 2H, 2 × OH), 3.66-3.78 (m, 4H, 4 × OCH<sub>2</sub>), 1.58-1.67 (m, 4H, 4 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.20-1.40 (m, 4H, 4 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87-0.89 (t, 6H, 6 × CH<sub>3</sub>). 光学纯度 95%。

#### 实施例十六

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-八碳烷氧基 2-萘酚 **2j** (54 mg, 0.2 mmol)于无水 CCl<sub>4</sub> (1 mL)中的溶液。反应混合物在 0 °C

下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3j**, 收率 99%, 比旋光度  $[\alpha] = -153.83^\circ$ , 核磁分析  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.87 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (5)), 7.78 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (4)), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (3)), 7.03 (dd,  $J=9.0$  Hz, 2.4Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (6)), 6.49 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (8)), 5.07 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 3.67-3.77 (m, 4H,  $4 \times \text{OCH}_2$ ), 1.59-1.66 (m, 4H,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.25-1.29 (m, 20H,  $20 \times \text{CH}_2$ ), 0.86-0.90 (t, 6H,  $6 \times \text{CH}_3$ ). 光学纯度 94%.

#### 实施例十七

手性催化剂催化氧化偶联萘酚及其衍生物的反应

在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (6.1 mg, 0.01 mmol), 加入无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 7-十二碳烷氧基 **2k** (66 mg, 0.2 mmol) 于无水  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 中的溶液。反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 **3k**, 收率 94%, 比旋光度  $[\alpha] = -86.32^\circ$ , 核磁分析  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.86 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (5)), 7.78 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (4)), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (3)), 7.03 (dd,  $J=9.0$  Hz, 2.1Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (6)), 6.49 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (8)), 5.08 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 3.65-3.79 (m, 4H,  $4 \times \text{OCH}_2$ ), 1.59-1.67 (m, 4H,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.25-1.27 (m, 36H,  $36 \times \text{CH}_2$ ), 0.88-0.92 (t, 6H,  $6 \times \text{CH}_3$ ). 光学纯度 97%.

#### 实施例十八:

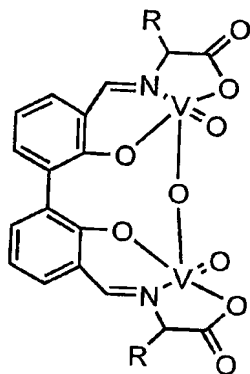
在 5mL 的两口圆底烧瓶中装入催化剂 **1c** (12.2 mg, 0.02 mmol), 加入无水  $\text{CCl}_4$  (10 mL) 溶解, 在氧气氛下搅拌 10 分钟, 然后加入 2-萘酚 (290 mg, 2 mmol) 于无水  $\text{CCl}_4$  (10 mL) 中的溶液。反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌直到原料基本反应完全 (TLC 监测), 在旋转蒸发仪上旋去溶剂, 混合物用硅胶柱提纯(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到 (*R*)-BINOL **3a**, 收率 85%, 核磁分析  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (4)), 7.90 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (5)), 7.38 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (8)), 7.41-7.27 (m, 4H,  $2 \times \text{HC}$  (6),  $2 \times \text{HC}$  (7)), 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H,  $2 \times \text{HC}$  (3)), 5.09 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ). 光学纯度 90% 构型为 *R* (Kromasil CHI-TBB column, Hexane/ propan-2-ol= 90: 10; flow rate 1 mL/ min; *S*-isomer,  $t_R$  7.78 min and *R*-isomer,  $t_R$  8.79 min).

由技术常识可知, 本发明可以通过其它的不脱离其精神实质或必要特

征的实施方案来实现。因此，上述公开的实施方案，就各方面而言，都只是举例说明，并不是仅有的。所有在本发明范围内或在等同于本发明的范围内的改变均被本发明包含。

## 权 利 要 求

1. 用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，其特征在于该手性催化剂是手性氨基酸与甲酰基联苯二酚或其衍生物形成的席夫碱与金属钒的络合物，其结构式如下：



其中 R 为苄基、异丙基、异丁基和叔丁基；氨基酸的构型是 *R* 或 *S*。

2、根据权利要求 1 所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *S*，R 为苄基。

3、根据权利要求 1 所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *S*，R 为异丙基。

4、根据权利要求 1 所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *S*，R 为异丁基。

5、根据权利要求 1 所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *S*，R 为叔丁基。

6、根据权利要求 1 所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *R*，R 为

苄基。

7、根据权利要求1所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *R*，*R* 为异丙基。

8、根据权利要求1所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *R*，*R* 为异丁基。

9、根据权利要求1所述的手性催化剂，其中，氨基酸构型为 *R*，*R* 为叔丁基。

10、用于氧化偶联萘酚的手性催化剂的制备方法，包括：

a、将手性氨基酸和醋酸钠溶解于水中；

b、将 3,3'-二甲酰基联苯二酚溶解于乙醇与四氢呋喃混合溶剂中，并将该溶液加入到步骤 a 的手性氨基酸和醋酸钠的水溶液中，加热到 70~90℃ 搅拌 1~3 小时，停止加热；

c、再加入浓度为 25% 的  $\text{VOSO}_4$  水溶液，让其自然冷却到室温，搅拌 1~3 小时即生成用于氧化偶联萘酚的手性催化剂。

11、根据权利要求10所述的制备方法，其特征是：步骤 a 的手性氨基酸和醋酸钠溶解于水时，在 40~60℃ 下搅拌 5~15 分钟。

12、根据权利要求10所述的制备方法，其特征是：步骤 b 中混合溶剂与 3,3'-二甲酰基联苯二酚的重量比为 20~25:1，混合溶剂中，乙醇与四氢呋喃的体积比为 1: 1。

13、根据权利要求10所述的制备方法，其特征是：

手性氨基酸: NaAc: 水: 3,3'-二甲酰基联苯二酚:  $\text{VOSO}_4$  的摩尔比为 1.2: 2.4: 100~150: 0.5: 1.1。

14. 用于氧化偶联萘酚的手性催化剂在制备联二萘酚及其衍生物中的



应用，其特征在于：以萘酚或其衍生物为原料，以氧气为氧化剂，按 1 ~ 10mol% 的比例以原料计，加入用于氧化偶联萘酚的手性催化剂，进行氧化偶联反应，即生成高光学纯度的联二萘酚及其衍生物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00156

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F9/00, B01J31/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI: (C07F9/00/IC+B01J31/36/IC)\*vanadium\*chelat+ CNPAT: 钒\*螯合物

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chemical Abstract: vanadium \* phenol

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI CNPAT CA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US5,981,424	1-14
A	US5,952,532	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11th July 2003(11/07/2003)

Date of mailing of the international search report

24 JUL 2003 (24.07.03)

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Zhang Yidong

Telephone No. 86-10-62093107

张一东  
印

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00156

## A. 主题的分类

C07F9/00, B01J31/36

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

WPI: (C07F9/00/IC+B01J31/36/IC) \* vanadium \* chelat+

CNPAT: 钒\*螯合物

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CA: vanadium \* phenol

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)  
WPI, CNPAT, CA

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	US5,981,424	1-14
A	US5,952,532	1-14

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

2003 年 7 月 11 日(11/07/2003)

国际检索报告邮寄日期

24. 7月 2003(24. 07. 03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

张轶东

电话号码: 86-10-62093107



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**